

激光光凝联合玻璃体腔注射低剂量雷珠单抗治疗急进型后极部 ROP 的疗效

曹 贺¹, 罗小玲¹, 李志光², 张 璐³

引用:曹贺,罗小玲,李志光,等.激光光凝联合玻璃体腔注射低剂量雷珠单抗治疗急进型后极部 ROP 的疗效.国际眼科杂志 2019;19(11):1978-1981

基金项目:深圳市卫生计生系统科研项目(No.SZFZ2018028)
作者单位:(518020)中国广东省深圳市,暨南大学第二临床学院
深圳市人民医院¹眼科;²新生儿科;³(710004)中国陕西省西安市
第四医院眼科

作者简介:曹贺,毕业于中国医科大学,医学博士,主治医师,研究方向:小儿眼科和斜弱视、早产儿视网膜病变。

通讯作者:张璐,毕业于山西医科大学,医学硕士,副主任医师,研究方向:青光眼、白内障、小儿眼科和斜弱视。493098006@qq.com

收稿日期:2019-06-25 修回日期:2019-09-25

摘要

目的:观察视网膜光凝术联合玻璃体腔注射低剂量雷珠单抗治疗急进型后极部早产儿视网膜病变(ROP)的疗效。

方法:选取2016-03/2018-05在我院新生儿中心住院筛查确诊为双眼急进型后极部 ROP 的患儿18例36眼,随机分为注药组和联合组,各9例18眼。注药组行玻璃体腔注射雷珠单抗0.4mg,联合组行后极部 I 区及其颞侧2个视乳头直径以外无血管区域激光光凝联合玻璃体腔注射雷珠单抗0.25mg。术后随访12mo以上,观察两组患儿视网膜无血管区血管发育情况,血管嵴、附加病变、虹膜红变消退时间及不良反应发生情况。

结果:术后平均随访18.7±6.3mo,两组患儿视网膜病变和虹膜红变均不同程度消退,视网膜血管继续向周边发育至锯齿缘或病变瘢痕化;注药组患儿血管嵴、附加病变、虹膜红变消退时间(2.01±0.32、1.92±0.51、1.59±0.07wk)均大于联合组(1.75±0.29、1.75±0.29、1.34±0.18wk)(均 $P < 0.05$);注药组新增视网膜前出血3眼,出血均自行吸收,联合组未出现局部出血及纤维增生。两组患儿术中和术后均未出现严重眼部和全身不良反应。

结论:激光光凝术联合玻璃体腔注射低剂量雷珠单抗治疗急进型后极部 ROP 安全、有效。

关键词:早产儿视网膜病变;单克隆抗体;雷珠单抗;血管内皮生长因子;激光光凝术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.11.38

Clinical effect of laser photocoagulation combined with minimal doses of intravitreal Ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity

He Cao¹, Xiao - Ling Luo¹, Zhi - Guang Li², Lu Zhang³

Foundation item: Scientific Research Program in Health Family

Planning System of Shenzhen (No.SZFZ2018028)

¹Department of Ophthalmology, Shenzhen People's Hospital, the 2nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; ²Department of Neonatology, Shenzhen People's Hospital, the 2nd Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; ³Department of Ophthalmology, the 4th Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Lu Zhang. Department of Ophthalmology, the 4th Hospital of Xi'an City, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 493098006@qq.com

Received:2019-06-25 Accepted:2019-09-25

Abstract

• AIM: To explore the clinical effect of laser photocoagulation combined with minimal doses of intravitreal ranibizumab (IVR) for aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP).

• METHODS: Medical records of 36 eyes of 18 premature infants with a primary diagnosis of AP - ROP were reviewed and analyzed retrospectively. All the lesions were located in posterior zone, with 22 eyes in zone 1 and 14 eyes in zone 2. Six eyes had iris rubeosis, while 8 eyes combined with vitreous hemorrhage. All participants were divided into injection group (0.4mg) or combined group (0.25mg) randomly. Laser photocoagulation was applied on the avascular retina, sparing two-disc diameter width temporal avascular area anterior to ridge in the combined group, meanwhile, a minimal dose (0.25mg) of IVR was conducted. Follow - up ranged from 12 - 24mo, with a mean of 18.7 ± 6.3mo. The anatomical results and complications were recorded after treatment.

• RESULTS: AP - ROP regressed after single therapy in two groups. No infants had localized proliferation or detachment post total treatment. The regression time of neovascular ridges and plus-diseases were 2.01±0.32 and 1.92±0.51wk respectively in injection group, and both were 1.75±0.29wk in combined group. The differences between those two groups were statistically significant ($t = 3.32, 4.16; P < 0.05$). The regression time of rubeosis was 1.59±0.07wk in injection group, 1.34 ± 0.18wk in combined group. The differences between those two groups were statistically significant ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: The combination of laser photocoagulation and intravitreal injection of minimal dosage of ranibizumab is safe and effective in the treatment of AP-ROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; monoclonal

antibodies; ranibizumab; vascular endothelial growth factor; laser photocoagulation

Citation: Cao H, Luo XL, Li ZG, *et al.* Clinical effect of laser photocoagulation combined with minimal doses of intravitreal Ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(11):1978-1981

0 引言

急进型后极部早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 以病变位于后极部、附加病变突出且病情进展迅速为典型特征^[1-2]。新生血管往往出现在后极部 I 区, 无血管区与有血管区分界不清且通常伴随虹膜红变、屈光间质不清等, 激光光凝治疗难以施行或效果欠佳^[3-6]。抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 单克隆抗体通过抑制 VEGF 过量表达控制眼内新生血管增生, 在治疗急进型后极部 ROP 方面具有独特优势。现阶段应用最广泛的抗 VEGF 药物包括贝伐单抗 (bevacizumab)、雷珠单抗 (ranibizumab)、康柏西普 (conbercept)、阿柏西普 (afibercept) 等, 已有研究报道雷珠单抗半衰期明显短于贝伐单抗, 其降低血液循环中 VEGF 浓度不如贝伐单抗持久^[7-8], 推测在早产儿中应用雷珠单抗可能较贝伐单抗安全。目前多数关于雷珠单抗应用于早产儿的研究多选择采用成人剂量的 1/2, 即 0.25mg^[9], 也有研究考虑到新生儿眼球容积是成人 1/3 而采用 0.2mg^[10]。另有研究尝试其它剂量, 如 0.3、0.4mg, 甚至 0.5mg 等^[11-13], 尚无统一标准。新生儿眼内注射雷珠单抗的有效最低剂量、安全剂量、毒副作用及远期不良后果目前尚未得到证实, 因此本研究对一组急进型后极部 ROP 患儿双眼进行不同剂量雷珠单抗玻璃体腔注射治疗, 观察其安全性和有效性, 现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016-03/2018-05 在我院新生儿中心住院筛查确诊为双眼急进型后极部 ROP 的患儿 18 例 36 眼纳入本研究, 其中男 12 例 (67%), 女 6 例 (33%), 男女比例 2:1; 出生胎龄 26~33 (平均 29.6±3.2) wk; 矫正胎龄 31~36 (平均 34.1±2.6) wk; 出生体质量 960~1 800 (平均 1150±183) g; 双胎 4 例, 单胎 14 例; 病变位于 I 区 22 眼, II 区 14 眼; 合并虹膜新生血管或扩张的虹膜血管 6 眼, 合并玻璃体积血 8 眼。所有患儿出生后均有不同程度吸氧史, 吸氧时间 8~13 (平均 10.32±1.66) wk; 有抢救史 2 例; 合并肺炎 10 例, 黄疸 12 例, 贫血 9 例, 先天性心脏病 3 例, 败血症 2 例。纳入标准: (1) 符合 ROP 国际分类委员会 2005 年修订的急进型后极部 ROP 诊断标准, 以病变大部分位于后极部 I 区 (以视盘为中心, 视盘中心到黄斑中心凹距离的 2 倍为半径画圆), 所有象限视网膜血管扩张迂曲, 病程进展快, 若不及时治疗, 迅速发生视网膜漏斗状全脱离为临床特征; (2) 屈光间质透明。排除标准: (1) 有家族性渗出性视网膜病变家族史、其它眼底病变、Norrie 病变等; (2) 合并危及生命的全身并发症者; (3) 病变从 1 期进展至 3 期典型病变者及视网膜脱离者; (4) 屈光介质混浊, 无法看清眼底。将患儿随机分为注药组和联合组, 各 9 例 18 眼, 两组患儿出生体质量、矫正胎龄、病变位置等基线资料差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

本研究已通过医院医学伦理委员会批准, 患儿监护人知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前检查 术前所有患儿均实施眼底筛查, 使用复方托吡卡胺滴眼液双眼散瞳, 采用盐酸奥布卡因滴眼液进行双眼表面麻醉, 小儿开睑器开睑, 以双目间接检眼镜和 20D 透镜配合巩膜压迫器加压分别检查眼底及周围视网膜, 采用广角数码视网膜成像系统 (RetCam II) 对眼底进行拍照, 记录眼底尤其是周边视网膜血管末端发育范围。

1.2.2 治疗方法

1.2.2.1 注药组 注药组患儿均在确诊后 12h 内接受玻璃体腔注射雷珠单抗。常规消毒术眼, 铺巾, 盐酸奥布卡因滴眼液进行双眼表面麻醉, 麻醉过程中采用妥布霉素滴眼液点眼, 小儿开睑器开睑, 无菌棉棒轻压迫鼻上方巩膜固定眼球, 于颞下方角膜缘后 1.0mm 处垂直球壁进针, 玻璃体腔注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.4mg (0.04mL)。注射完毕后结膜囊涂氧氟沙星眼膏、1% 阿托品眼膏, 眼垫包眼。术后第 2d 开放点眼, 夜间涂氧氟沙星眼膏连续 7d。

1.2.2.2 联合组 联合组患儿均在确诊后 12h 内接受激光光凝治疗, 所有患儿均全身麻醉, 患眼充分散瞳, 给予心电图、血氧监测, 在手术护士和麻醉医生协助下完成。术前 5min 采用 4mg/mL 盐酸奥布卡因滴眼液行角结膜表面麻醉。手术护士双手手掌轻轻夹住患儿头部两侧, 使其固定。采用波长 810nm 的 Iridis 激光机经 20D 双目间接检眼镜输出进行半全视网膜光凝治疗。传统光凝范围为 I 区以外的 360° 从锯齿缘到嵴之间的无血管区, 但不包括嵴^[14]。本研究保留 I 区及其颞侧 2 个视乳头直径 (papilla diameter, PD) 区域不接受光凝, 若嵴后有棉絮状改变, 则嵴上和嵴后也需光凝。光斑能量 110~450mW, 曝光时间 200ms, 间隔 0.5 个光斑直径为 1 个光凝点, 以 III 级光斑强度使视网膜产生灰白反应为宜。光凝术后立即行玻璃体腔注射 10mg/mL 雷珠单抗 0.25mg (0.025mL), 注药前后护理同注药组。

1.2.3 术后处理 术后 1、2、4、8、12wk 两组患儿均进行眼底检查, 观察附加病变、嵴或嵴上新生血管消退情况, 若视网膜血管向周边发育至锯齿缘情况或虽未发育至锯齿缘, 但已瘢痕化, 则病情稳定, 若出现附加病变消退不理想、病变嵴出现及嵴上血管网形成, 则给予补充注药治疗。

1.2.4 随访观察 术后随访 12mo 以上, 记录两组患儿一次治疗成功率及视网膜无血管区的血管发育情况, 观察两组患儿血管嵴、附加病变、虹膜红变消退时间及全身和眼部不良反应发生情况。

统计学分析: 使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用率表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后平均随访 18.7±6.3mo, 两组患儿视网膜病变和虹膜红变均不同程度消退, 视网膜血管继续向周边发育至锯齿缘或病变瘢痕化, 一次手术成功率均为 100%, 未见复发, 疗效稳定。注药组患儿血管嵴、附加病变、虹膜红变消退时间分别为 2.01±0.32、1.92±0.51、1.59±0.07wk, 联合组患儿血管嵴、附加病变、虹膜红变消退时间分别为 1.75±0.29、1.75±0.29、1.34±0.18wk, 差异均有统计学意义 ($t=$

表1 两组患儿基线资料的比较

组别	例数/眼数	男/女(例)	出生体质量($\bar{x}\pm s$,g)	矫正胎龄($\bar{x}\pm s$,wk)	病变位置(后极部I区/II区,眼)
注药组	9/18	7/2	1146±178	33.8±2.2	13/5
联合组	9/18	5/4	1161±157	34.7±3.0	9/9
χ^2		-	1.69	1.83	1.16
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:注药组:玻璃体腔注射雷珠单抗 0.4mg;联合组:视网膜激光光凝联合玻璃体腔注射雷珠单抗 0.25mg。-表示采用 Fisher 确切概率法。

3.45、3.01、2.75,均 $P < 0.05$)。注药组新增视网膜前出血3眼,出血均自行吸收,联合组未出现局部出血及纤维增生。两组患儿术中及术后均未出现全身不良反应,未见眼部感染、视网膜局部纤维增生、局限性视网膜脱离等严重并发症,未发生眼前节缺血、带状角膜病变、结膜下出血、角膜上皮损伤、白内障、玻璃体积血等并发症,表明本研究采用的两种治疗方法均安全可靠。

3 讨论

急进型后极部 ROP 以病变位于后极部、附加病变突出且病情进展迅速为典型特征,主要表现为视网膜后极部血管严重迂曲扩张,累及所有象限,且病变边界欠清楚,多见于低孕周、极低出生体质量儿、合并系统性疾病及吸氧时间长者。目前认为其发病机制与 VEGF 的释放有关,VEGF 通过与血管内皮细胞表面特异性受体结合发挥生物学效应,促进新生血管形成,并增加血管的通透性,破坏血-视网膜屏障。新型重组抗 VEGF 人源化单克隆抗体能与 VEGF 所有异构体发生高亲和力结合,间断阻断 VEGF 及其受体结合发挥作用,从而抑制新生血管的形成^[14]。

已有研究证明,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可作为激光光凝失败病例的补充治疗,尤其是对于病变位于后极部 I 区及急进型后极部 ROP 有显著疗效^[10-12]。810nm 激光治疗 ROP 的原理是其可破坏视网膜无血管区,减少视网膜代谢耗氧,进而减少因缺血缺氧诱导的新生血管生长因子,抑制新生血管的发生和发展,从而控制 ROP 进展。其不足之处是存在远期周边视野的损伤和屈光不正。玻璃体内注射抗 VEGF 药物后视网膜周边血管将会继续生长,且术后发生近视、散光等并发症相对减少。近年来,玻璃体内注射抗 VEGF 药物用于治疗急进型后极部 ROP 的临床报道有增加趋势^[15-16]。然而,急进型后极部 ROP 患儿的全身器官仍处于发育过程中,VEGF 在器官发育尤其是肺泡的发育过程中发挥关键作用,抗 VEGF 药物可以通过眼内注射渗透到全身血液循环,其潜在的系统性危害也令人担忧。因此,抗 VEGF 的注射时机及最小有效剂量对于患儿眼部和全身安全性值得深入探讨。目前国内外尚未有报道注药的有效最小安全剂量,本研究为该领域的尝试性研究,尚需进一步探讨。

雷珠单抗是抗 VEGF-A 的人源化重组单克隆抗体片段(Fab),分子量小(48kDa),使用大肠杆菌载体进行生产。其可与 VEGF-A 的所有亚型结合并使其失活,从而抑制新生血管的形成。与贝伐单抗相比,雷珠单抗分子量小,能快速穿透视网膜全层到达治疗区域,其不含 Fc 片段,减少了补体激活的免疫反应^[16],是目前报道的应用于治疗 ROP 的安全药物。本研究纳入的患儿均未出现注射后全身不良反应,进一步说明两组用药量的安全性。注药组患儿出现 3 例视网膜前新鲜出血,原因是由于雷珠单抗

引起视网膜新生血管收缩继发出血,但尚未见增殖膜生成引起局部视网膜脱离,与已有研究不同^[17],分析可能与该组患儿玻璃体腔积血量较少且吸收较快,不足以继发视网膜脱离有关。联合组患儿注射低剂量药物未见视网膜前新鲜出血及玻璃体积血加重,表明 0.25mg 注射剂量安全、有效。许宇等^[18]报道在该剂量注射后 1wk 常规行 532nm 激光全视网膜无血管区激光光凝术,亦可以有效控制急进型后极部 ROP 的进展。本研究保留后极部 I 区及其颞侧 2PD 区域不接受光凝,利用 810nm 激光机对其余无血管区进行激光光凝术,光凝术后立即行玻璃体腔注射雷珠单抗 0.25mg,取得一次手术成功率 100% 的满意效果,表明低剂量雷珠单抗能有效控制后极部 I 区 VEGF 的产生。

本研究发现,注药组患儿患眼虹膜红变、血管嵴和附加病变消退时间均明显长于联合治疗组,其是否与 I 区和 II 区病变的发生机制不同有关,尚需进一步证实。有研究认为,阻断 VEGF 所有亚型可能会抑制正常生理性血管的发育^[19]。VEGF 除刺激病理性新生血管外,也被视为有效的神经保护和神经再生因子,在动物模型的研究中发现,过低含量的 VEGF 可导致视网膜 Müller 细胞和神经节细胞减少^[20]。因此抗 VEGF 治疗具有双面性,尚需进一步研究观察远期视网膜功能方得以证实。本研究纳入的患者治疗后均未出现严重的眼部和全身不良反应,分析可能与样本量较小且随访时间相对较短有关。本研究仍具有一定的局限性:(1)纳入样本量有限,未能在大样本群体中开展研究,需要今后进一步深入探讨;(2)本研究尚未纳入合并系统性疾病 ROP 患儿,低剂量注射雷珠单抗在特殊患儿群体的应用疗效有待研究,合并系统性疾病 ROP 患儿视网膜缺血缺氧更加严重,减少注射剂量是否导致病情进展是今后研究的方向;(3)随访时间有限,两组患儿远期眼球屈光发育状态、周边视野情况需要增加随访时间,进而验证低剂量注药是否对提高患眼视野及视功能有显著意义。

综上所述,本研究对急进型后极部 ROP 的治疗方法提出新的治疗尝试,结果发现激光光凝联合玻璃体腔注射低剂量雷珠单抗治疗安全、有效,但尚需要大样本、多中心研究加以观察和证实。

参考文献

- 1 Fukushima Y, Fujino T, Kusaka S, et al. Favorable outcomes of adequate laser photocoagulation and salvage bevacizumab treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018; 11: 66-71
- 2 Dikci S, Ceylan OM, Demirel S, et al. Which dose of bevacizumab is more effective for the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity: lower or higher dose? *Arq Bras Oftalmol* 2018; 81(1): 12-17

- 3 Lolas M, Tuma A, Zanolli M, *et al.* Anatomical and refractive outcomes in patients with treated retinopathy of prematurity. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2017; 92(10): 472-476
- 4 Yi Z, Su Y, Zhou Y, *et al.* Effects of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Chinese Infants. *Curr Eye Res* 2016; 41(8): 1092-1097
- 5 Xu Y, Kang X, Zhang Q, *et al.* Combination of Intravitreal Injection of Ranibizumab and Photocoagulation for the Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with Vitreous Hemorrhage. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 5029278
- 6 Tian R, Zhang G, Tang S, *et al.* The clinical study on intravitreal injection of ranibizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2015; 51(11): 822-825
- 7 Vedantham V. Intravitreal aflibercept injection in Indian eyes with retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(6): 884-888
- 8 董文丽, 王宗华, 张燕, 等. 早产儿视网膜病变激光光凝治疗效果及预后影响因素分析. *国际眼科杂志* 2013; 13(3): 532-536
- 9 崔燕辉, 赵军阳, 梁天蔚, 等. 抗 VEGF 时代传统眼底激光在早产儿视网膜病变治疗中的应用. *中国激光医学杂志* 2018; 27(2): 131
- 10 Ells AL, Wesolosky JD, Ingram AD, *et al.* Low-dose ranibizumab as primary treatment of posterior type I retinopathy of prematurity. *Can J Ophthalmol* 2017; 52(5): 468-474
- 11 江静波, 聂川, 贺美华, 等. 急进性后部型早产儿视网膜病的危险因素分析. *实用医学杂志* 2017; 33(16): 2697-2701
- 12 Vinekar A, Chidambara L, Jayadev C, *et al.* Monitoring neovascularization in aggressive posterior retinopathy of prematurity using optical coherence tomography angiography. *J AAPOS* 2016; 20(3): 271-274
- 13 Shah PK, Ramakrishnan M, Sadat B, *et al.* Long term refractive and structural outcome following laser treatment for zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol* 2014; 7(3): 116-119
- 14 Sukgen EA, Koçluk Y. The vascularization process after intravitreal ranibizumab injections for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2017; 80(1): 30-34
- 15 杨波, 金海鹰. 两种手术方式治疗早产儿视网膜病变的疗效比较. *临床眼科杂志* 2015; 23(4): 315-318
- 16 孙先桃, 孙爽, 王惠, 等. 激光光凝、玻璃体腔注射雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变疗效观察. *中华眼底病杂志* 2015; 31(1): 14-17
- 17 田汝银, 张国明, 唐松, 等. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗急进性后极部早产儿视网膜病变的临床疗效观察. *中华眼科杂志* 2015; 51(11): 822-825
- 18 许宇, 张琦, 季迅达, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合激光光凝治疗急进性后部型早产儿视网膜病变的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2014; 30(1): 28-32
- 19 Cökgöz-Özisik G, Akkoyun I, Oto S, *et al.* Analysis of choroidal thickness in AP - ROP, threshold disease and ROP without laser photocoagulation. *Ophthalmologie* 2016; 113(1): 58-65
- 20 Miller MM, Revenis ME, Lai MM, *et al.* Risk and clinical course of retinopathy of prematurity in 78 infants of gestational age 22-25 weeks. *J AAPOS* 2014; 18(3): 266-270